LES

CAMPHORATES DE PYRAMIDON

LEUR ACTION CHEZ LES TUBERCULEUX

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻)..... DOYEN
FORGUE..... ASSESSEUR

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM.	GRASSET (✻).
Clinique chirurgicale.....		TEDENAT.
Clinique obstétricale et gynécologie.....		GRYNFELTT.
— — M. VALLOIS (ch. du cours).		
Thérapeutique et matière médicale		HAMELIN (✻).
Clinique médicale.....		CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses...		MAIRET (✻).
Physique médicale.....		IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicale		GRANEL.
Clinique chirurgicale		FORGUE.
Clinique ophtalmologique.....		TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie		VILLE.
Physiologie.....		HEDON.
Histologie		VIALLETON.
Pathologie interne.....		DUCAMP.
Anatomie.....		GILIS.
Opérations et appareils.....		ESTOR.
Microbiologie		RODET.
Médecine légale et toxicologie.....		SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....		BAUMEL.
Anatomie pathologique.....		BOSC.
Hygiène.....		H. BERTIN-SANS

DOYEN HONORAIRE : M. VIALLETON.
PROFESSEURS HONORAIRES: MM. JAUMES, PAULET(O. ✻), E. BERTIN-SANS(✻)
SECRÉTAIRE HONORAIRE : M. GOT.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements.....	MM.	PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées..		BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.		VEDEL, agrégé.
Pathologie externe.....		L. JEANBRAU, agrégé.
Pathologie générale		RAYMOND, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM LECERCLE	MM. PUECH	MM. VIRES
BROUSSE	VALLOIS	L. IMBERT
RAUZIER	MOURET	VEDEL
MOITESSIER	GALAVIELLE	JEANBRAU
DE ROUVILLE	RAYMOND	POUJOL

M. IZARD, *secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :
MM. CARRIEU, *président.*
GRANEL.
L. IMBERT.
VIRES.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertatio qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entei leur donner ni approbation ni improbation.

LES

N° 25

Camphorates de Pyramidon

7

LEUR ACTION
CHEZ LES TUBERCULEUX

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier

LE 11 FÉVRIER 1904

PAR

Jules PARRY

Né aux Revest-des-Brousses (Basses-Alpes)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI

(HAMELIN FRÈRES)

1904

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

ET DE MA MÈRE

A MON ÉPOUSE

A MES DEUX ENFANTS

A MON FRÈRE

A MES AMIS

J. PARRY

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL

Médecin des Hôpitaux de Marseille

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

J. PARRY

A MON PRÉSIDENT DE THÉSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

de l'Université de Montpellier

J PARRY

AVANT-PROPOS

Au moment de couronner nos études de médecine et d'aborder la pratique journalière, il nous reste un devoir bien doux à remplir : celui d'adresser un hommage de profonde reconnaissance à tous les maîtres qui nous ont initié aux études si intéressantes et si captivantes de la science médicale.

Nous garderons un profond souvenir de nos Maîtres de l'École de Médecine de Marseille et de la Faculté de Montpellier.

Nous sommes particulièrement heureux de remercier de leur dévouement, de leur extrême bonté MM. les professeurs Granel, Imbert et Ville, dont les noms resteront à jamais gravés dans notre mémoire.

Que M. le professeur Carrieu reçoive l'expression de notre vive gratitude ; en acceptant de présider la soutenance de notre thèse, nous nous sentons profondément honoré et touché de cette marque de sympathie.

LES

CAMPHORATES DE PYRAMIDON

LEUR ACTION

CHEZ LES TUBERCULEUX

INTRODUCTION

L'aurore du grand jour qui verra naître le sérum anti-tuberculeux n'est peut-être pas loin d'apparaître.

Puisse-t-il ne pas se faire attendre trop longtemps et rendre à jamais inutile cette foule de médicaments que l'on dirige avec si peu de succès contre le terrible bacille de la tuberculose.

Mais en attendant la découverte de ce précieux sérum, nous ne devons pas rester insensibles devant toute découverte scientifique qui prétend apporter un soulagement aux maux horribles dont souffrent nos pauvres tuberculeux.

Trop souvent on se désintéresse d'un médicament sous prétexte que son action est de courte durée et qu'il est impuis-

sant à arrêter la marche progressive du mal rongeur. Penser ainsi, c'est se tromper, c'est méconnaître la douleur.

Toute substance qui peut atténuer, ne serait-ce que quelques heures, une douleur, doit arrêter l'attention du médecin.

Mourir, crient souvent les malades, n'est rien, mais souffrir, c'est trop horrible.

C'est le désir d'être utile à ceux qui souffrent, de trouver quelque adoucissement à leurs maux, qui a fait naître en nous l'idée d'étudier l'action des camphorates de pyramidon.

Une amie de la famille vient de s'éteindre il y a un mois. Pendant les six derniers mois de son existence, nous allions lui rendre visite chaque jour. Chaque fois que nous pénétrions dans l'appartement ou elle gémissait, elle nous accueillait par le même cri : « Je vous en prie, coupez-moi cette fièvre qui me consume; il me semble que sans cette fièvre, je pourrais m'alimenter et je serais sauvée.

Et cette sueur ! Toujours trempée.

Trouvez-moi donc un remède.

Fièvre!... *Sueurs*!... Voilà les deux symptômes qui torturent le plus les phtisiques et surtout qui frappent le plus leur moral.

Ayant lu divers travaux sur le pyramidon et ses sels, nous eûmes alors l'idée de l'expérimenter pour voir s'il nous serait possible de calmer un peu cette pauvre amie, dont les regards déchirants s'élevaient vers nous comme vers le sauveur désiré.

Notre essai fut heureux ; nous eûmes la joie de modérer les souffrances de notre chère malade, de faire renaître l'espoir en son cœur.

Ce ne fut pas le salut, il ne fallait pas y songer ; mais les quelques mois qu'elle vécut encore furent moins douloureux.

Il valait la peine de tenter l'épreuve sur d'autres malades.

CHAPITRE PREMIER

FIÈVRE ET SUEURS CHEZ LES PHTISIQUES

Les camphorates de pyramidon ont été créés dans le double but de combattre la fièvre et les sueurs des phtisiques.

Avant d'aborder l'étude de ces médicaments et de voir si leurs prétentions sont fondées, nous croyons utile de rappeler brièvement ce que sont la *fièvre* et les *sueurs* chez les phtisiques.

I

Thérapeutique de la fièvre

« La fièvre est constituée par une élaboration anormale de la matière, par la combustion d'une plus grande quantité de matériaux, avec oxydation incomplète ; il y a accélération dans la destruction et dans la désassimilation, suivant un type anormal. Ce travail produit l'hyperthermie qui, à son tour, trouble la nutrition. » (L. Guinon.)

Comment le médecin doit-il se comporter en face de la fièvre ?

La fièvre est-elle un élément nuisible ou bien représente-t-elle un effet de la nature médicatrice ?

Dans la première conception, on doit combattre la fièvre ; dans la seconde, il faut la respecter.

A notre époque, on considère plutôt la fièvre comme nuisible. Cependant, Cheinisse (de Montpellier), a soutenu que la fièvre pouvait avoir, dans certains cas, une influence favorable et aider l'organisme dans sa lutte contre la maladie. M. le professeur Lépine a étudié cette question et a discuté les cas où la fièvre paraît jouer un rôle favorable.

En tous cas, pour ce qui est de la tuberculose pulmonaire, la fièvre, surtout lorsqu'elle se prolonge, doit être, ainsi que nous le verrons, considérée comme un élément notable de gravité et nous devons nous efforcer de la combattre.

Pour combattre la fièvre, la médication peut s'attaquer à tel ou tel de ses éléments: Quand elle combat la fièvre elle-même, elle est véritablement antipyrétique, mais les exemples en sont rares ; telle est la quinine contre la fièvre paludéenne, le salicylate de soude contre la fièvre rhumatismale.

Quand elle combat seulement la production de chaleur, elle est antithermique : tels sont la plupart des médicaments que nous employons pour abaisser la température de façon plus ou moins durable.

Enfin la médication est hypothermisante quand elle se borne à soustraire du calorique au malade. (L. Guinon.)

Le camphorate de pyramidon que nous allons étudier appartient, comme nous le verrons, à la seconde catégorie, c'est un antithermique qui agit sur l'élément fièvre et sueur, mais ne semble pas avoir d'action vraiment spécifique sur l'agent pathogène qui produit la fièvre et les sueurs.

II

De la fièvre chez les phtisiques

La fièvre, dans la tuberculose, présente un certain nombre de caractères spéciaux que nous devons rappeler ici :

A. Étude clinique. — La fièvre apparaît assez souvent au début même de la tuberculose pulmonaire, à la période de germination des tubercules.

Mais elle est surtout constante aux périodes plus avancées de conglomération, de ramollissement et d'excavation. Nous l'étudierons à ces différentes périodes.

1° *Période de germination.* — La fièvre n'est pas constante à cette période. Quand elle apparaît on doit redouter une tuberculose à début plus sévère. Isolé, ce signe n'a cependant pas une valeur absolue, si en même temps le pouls se maintient, et si les symptômes de déchéance ne marchent pas parallèlement à elle. Les réations individuelles des malades jouent ici un rôle important.

La fièvre s'accompagne, au début de la tuberculose, d'une accélération constante du pouls, avec abaissement de la tension artérielle. Elle est en général hebdomadaire et intermittente. Elle débute dans l'après-midi pour finir le soir ou dans la nuit.

Elle revêt parfois la forme d'accès, avec des stades de frisson, chaleur, sueur ; ces accès peuvent se montrer pendant la nuit exclusivement et échapper à l'exploration habituelle du médecin.

2° *Période de conglomération et de ramollissement.* — La fièvre prend ici une importance de premier ordre. Elle survient par accès, sous l'influence des moindres causes. Le phtisique est d'une sensibilité incroyable ; une émotion, un ennui, une préoccupation provoquent ou exagèrent les accès; la moindre fatigue physique produit le même effet : c'est ce qu'on a appelé la fièvre de fatigue, sur laquelle l'influence du repos absolu est si nette. (Grancher et Barbier.)

Les accès fébriles peuvent être journaliers et, dans les formes aiguës et subaiguës, ne laisser aucun répit au malade.

L'accès peut être unique, commencer vers quatre ou cinq heures du soir et finir dans la nuit avec des sueurs profuses. Mais, le plus souvent, les accès se répètent deux, trois fois dans les vingt-quatre heures, atteignant chaque fois 39° ou 40° et ne laissant guère au malade qu'une période de tranquillité de deux à huit heures du matin, ou le thermomètre indique parfois une hypothermie (36°,6 à 37°), coïncidant avec un pouls faible et accéléré (120 à 130). Le reste du temps, dix heures sur vingt-quatre heures, la fièvre est continue avec accès.

On reconnaît dans ces accès les stades de frisson, de chaleur et de sueur. Ces dernières sont souvent extrêmement abondantes, et nécessitent deux ou trois changements de linge par jour.

La courbe fébrile présente des irrégularités énormes. Signalons le type inverse si bien étudié par M. Clément.

Jaccoud, Pidoux, Péter et bien d'autres ont insisté sur la signification fâcheuse de la fièvre; elle est moins importante à ce point de vue par son élévation que par sa persistance. Exceptionnellement on assiste à des accalmies inespérées, au bout d'un, de deux mois et davantage, à la suite de l'établissement de meilleures conditions de vie.

Pendant l'accès de fièvre l'accélération du pouls, constante à l'état normal, chez les tuberculeux, augmente encore : on compte 120, 130, 140 pulsations régulières, mais le pouls est faible, dépressible.

3° *Période cavitaire.* — C'est à cette période que la fièvre acquiert son maximum d'intensité, comme d'ailleurs tous les autres phénomènes généraux de la phtisie pulmonaire. Alors elle n'est plus seulement liée aux lésions bacillaires, mais dépend aussi des complications tuberculeuses ou extra-tuberculeuses qui peuvent se montrer soit dans le poumon, soit dans les différents viscères du phtisique.

B. Pathogénie. — Au début, la fièvre des phtisiques est la manifestation d'une intoxication de l'organisme par les toxines tuberculeuses.

Le bacille de Kock secrète en effet des toxines hyperthermisantes, qui se rencontrent dans les cultures filtrées avec d'autres toxines dépressives, vasodilatatrices et accélératrices du cœur, dont elles affaiblissent les contractions. (Arloing et Guinard.)

A la seconde période (ramollissement), la pathogénie de la fièvre devient beaucoup plus complexe. On peut bien invoquer l'intoxication ou l'infection tuberculeuse de plus en plus étendue; mais il faut faire intervenir encore : les phénomènes septiques ou pudrides, ou les fermentations, au niveau des parties du poumon ulcérées; et aussi les auto-intoxications qui surviendront à un moment donné, du fait des altérations anatomiques ou fonctionnelles dont sont le siège les grands viscères de l'économie en déchéance.

A la période cavitaire enfin ces influences surajoutées prennent une importance plus grande encore, dans la pathogénie de la fièvre des phtisiques.

Pierre Teissier (1) a récemment démontré la pénétration dans le sang des tuberculeux, d'une série de microbes : principalement les staphylocoques blancs et dorés et le streptocoque. Ces microbes, arrivés dans le torrent circulatoire, peuvent déterminer de véritables états septicopyohémiques au cours de la tuberculose pulmonaire.

III

La sudation chez les phtisiques

La sudation chez les phtisiques a été très bien étudiée par M. Bouveret (2).

A. — Étude clinique. — Les sueurs et surtout les sueurs nocturnes sont l'un des symptômes les plus pénibles de la tuberculose pulmonaire. Nous étudierons séparément les sueurs qui sont liées à la fièvre et celles qui en sont indépendantes.

1° *Sueurs fébriles.* — Elles marquent en général le dernier stade de l'accès de fièvre chez le tuberculeux. A la première période de la tuberculose pulmonaire, elles peuvent être le seul signe qui attire l'attention du malade, celui-ci est tout étonné de se réveiller en sueurs dans la première partie de la nuit. Ces transpirations peuvent déjà, à cette époque, être très abondantes et nécessiter un changement de linge.

(1) P. Teissier, *Infections secondaires dans la tuberculose* (*Journal de physiologie et de pathologie*, mars 1901).

(2) Thèse d'agrégation, 1880, *Sueurs morbides*.

Ce symptôme doit immédiatement mettre le clinicien en éveil et le déterminer à prendre soigneusement, plusieurs fois dans les vingt-quatre heures, la température du malade chez lequel il l'a constaté.

La sudation chez le tuberculeux se rencontre tantôt partielle, tantôt et plus souvent généralisée, profuse et colliquative.

Les sueurs partielles se voient surtout à la première période : elles se manifestent alors de préférence à la région dorso-lombaire et à la poitrine, le malade est incommodé, mais son sommeil n'est pas sérieusement troublé.

Plus tard, surtout quand la phtisie a une marche rapide, les sueurs deviennent profuses et généralisées.

Dans certains cas cependant elles peuvent rester localisées à quelques régions seulement, mais dans la dernière période. D'après Grenet, l'hypersécrétion sudorale se localise alors de préférence à la région dorso-lombaire, puis à la poitrine, elle envahit le cuir chevelu et la face, ainsi que la région du cou ; c'est en dernier lieu qu'elle gagne les membres et ici ce sont les jambes qui sont le plus souvent prises, puis les mains et les bras. Grenet, en interrogeant à ce point de vue les phtisiques de l'hôpital Saint-Pothin, a remarqué que rarement ils signalent l'hypéridrose des pieds.

2° *Sueurs indépendantes des accès de fièvre.* — Le phtisique transpire avec une incroyable facilité et tout, chez lui, devient prétexte à l'hypersécrétion sudorale, même en dehors des moments où le thermomètre montre une notable ascension de la température.

Le phtisique sue lorsqu'il tousse, surtout si les quintes de toux ont quelque violence ; dans les moments ou se fait la digestion, il n'est pas rare de voir les malades couverts de sueurs, et cela principalement chez ceux qui ont les fonc-

tions digestives plus ou moins altérées. La moindre émotion, le moindre exercice physique ramènent les sueurs profuses ; aussi le phtisique, en général, redoute-t-il tout mouvement.

Le moment où les phtisiques accusent le plus fréquemment des sueurs abondantes est le réveil. Il faut remarquer que c'est là le moment où finit l'accès nocturne à la fois fébrile et sudoral.

Les sueurs des phtisiques ne suivent nullement les variations climatériques ; on entend souvent le phtisique se plaindre de transpirations extraordinairement abondantes certains jours où la température est des plus basses.

Enfin, comme le fait remarquer M. Bouveret, toutes les phtisies n'ont pas une égale tendance à la sudation. Dans les formes lentes, scrofuleuses, la sueur est moins fréquente et moins abondante.

« La forme scrofuleuse de la phtisie, écrit Bazin, se distingue de la forme essentielle (tuberculeuse), en ce que la fièvre est moins vive; l'anasarque survient plutôt que l'émaciation; en outre, les sueurs sont moins abondantes. Dans la cachexie scrofuleuse, la fièvre hectique, l'amaigrissement, les sueurs qui ne sont pas habituelles sont des phénomènes d'un fâcheux augure ».

B. Pathogénie. — Les causes des sueurs des phtisiques sont complexes :

Consistent-elles en une simple hypersécrétion due à l'action de certaines toxines tuberculeuses sur les glandes sudoripares ou sur leur centre ?

Faut-il voir en elles une tentative éliminatrice de l'organisme? ou bien seulement l'un des éléments composants de l'appareil fébrile ? Leur apparition, très fréquente à la fin de

l'accès fébrile, semble plutôt en faveur de cette dernière explication.

Ceci est vrai, du moins dans le cours de la maladie, lorsque la tuberculose est confirmée; mais il n'en est pas de même à la période de germination des tubercules.

En effet la fièvre ne peut expliquer cette sueur initiale, car souvent elle n'a point paru ou reste encore très modérée. Il faut bien plutôt y voir l'expression de l'affaiblissement général de cette cachexie qui, presque toujours, avant toute localisation bien manifeste, signale l'apparition de la tuberculose. C'était l'opinion de Louis et de Graves ; Louis attribue cette tendance précoce à suer au génie de la maladie, et Graves à la débilité, faisant d'ailleurs remarquer qu'elle apparaît souvent avant la fièvre hectique. D'autre part, à une période avancée de la phtisie, les sueurs se montrent plus abondantes et rebelles chez les tuberculeux qui maigrissent beaucoup et dont la maladie marche rapidement. La débilité, l'épuisement, sont donc ici les grandes causes de la sueur. (Bouveret.)

C. Physiologie (1). — « Les sueurs des phtisiques sont plus toxiques que celles de l'homme sain. Entre elles il n'y a que des différences dans le degré de toxicité. L'hyperthermie produite chez le cobaye est plus forte et va à 41°,4, elle est plus marquée chez les cobayes tuberculeux. Toutefois les sueurs des sujets sains et des sujets tuberculeux produisent de l'hypothermie. La toxicité est d'ailleurs variable ».

Les sueurs spontanées des phtisiques sont plus toxiques que celles qu'on obtient artificiellement. La toxicité de ces

(1) De Renzi et Boeri, *Recherches expérimentales sur les sueurs des phtisiques*. (*Rev. cliniq. thérap.* 1900, n° 6.)

dernières va progressivement en diminuant. En général, les sueurs les plus toxiques sont hypothermisantes. L'hyperthermie n'est pas due à la présence de tuberculine dans ces sueurs, mais aux principes chimiques de ces sueurs, principes fixes non altérés par la chaleur.

CHAPITRE II

LES CAMPHORATES DE PYRAMIDON

A. — Étude chimique et physiologique

L'acide camphorique [$C^8H^{14}(cooH)^2$] est un acide bibasique.

En se combinant avec le pyramidon, il peut donc fournir deux sels : le *camphorate acide de pyramidon* ($C^{13}H^{17}Az^3O.C^{10}H^{16}O^4$) et le *camphorate neutre de pyramidon* [$(C^{13}H^{17}Az^3O)^2C^{10}H^{16}O^4$].

L'acide camphorique est presque insoluble dans l'eau ; au contraire les camphorates se dissolvent avec une assez grande facilité : 8 à 9 grammes dans 100 grammes d'eau.

Ces deux camphorates se présentent sous forme de poudre blanche, fine, d'une saveur très légèrement amère.

Réactions. — En solution dans l'eau, on ne retrouve plus les réactions du pyramidon ni celles de l'acide camphorique ; mais après ingestion par la voie buccale, les urines offrent les réactions semblables à celles que produit le pyramidon ingéré.

Ce fait prouve évidemment que les camphorates sont entièrement transformés dans l'organisme.

Recherche dans les urines. — Dans les urines nous retrou-

vons donc les signes caractéristiques du pyramidon. L'urine prend une coloration rouge bizarre ne fonçant que fort peu par le repos.

Dans le spectre elle ne donne pas de raies nettes, telles que celles de la méthémoglobine.

Quand on évapore à un tiers environ une partie de l'urine, qu'on la décolore avec du charbon animal et qu'on filtre ensuite, on peut constater l'existence, après addition de perchlorure de fer, d'une coloration jaune-rougeâtre, avec une nuance nettement bleu-violet; en agitant, après addition d'éther en solution acide, on ne voit apparaître aucune des colorations classiques caractéristiques.

On peut donc écarter l'hypothèse de la présence de l'acide salicylique et du salol.

De même, l'antipyrine et la tolypyrine n'entrent pas en ligne de compte, car la réaction connue, l'iso-nitroso réaction, donne un résultat négatif.

Avec le perchlorure de fer, l'urine donne une réaction nette, mais pas aussi nette que celle donnée par le pyramidon en solution aqueuse.

Toutefois, en versant avec précaution une couche d'une *solution alcoolique d'acide à 10 pour 100*, additionnée de dix fois son volume d'eau, on obtient un anneau bien marqué qui passe, après un certain temps de repos, au rouge-brun. Cette réaction est caractéristique et il y a lieu de la recommander.

Propriétés physiologiques. — *Élimination.* — Les camphorates s'éliminent très promptement; on commence à les déceler environ quinze minutes après leur ingestion; l'élimination est complète après deux heures trente minutes. Cette assertion résulte d'un grand nombre d'analyses d'urines

que nous avons faites nous-même et dans lesquelles le perchlorure de fer nous a donné la réaction que nous avons signalée plus haut.

Pouvoir toxique. — Nous n'avons expérimenté que le camphorate acide ; nous dirons plus loin pour quel motif nous avons abandonné l'étude du camphorate neutre.

a) *Action sur les grenouilles.* — La dose mortelle a été, en moyenne, de 0 gr. 025 sur les grandes grenouilles. Nous avons varié les doses et nous sommes arrivé aux conclusions suivantes :

1° Action stupéfiante qui étourdit l'animal ;

2° Action épuisante qui se manifeste par des spasmes intenses et de longue durée, mais qui, par contre, sont de très courte durée quand on administre de fortes doses et qui font alors vite place à la paralysie ;

3° Paralysie analogue à celle qui est provoquée par le cuivre, c'est-à-dire paralysie des terminaisons des nerfs moteurs intra-musculaires.

b) *Action sur le lapin.* — Le lapin ne peut résister à une dose de 0 gr. 75.

A 0 gr. 25, la respiration s'accélère et devient un peu plus profonde ; les vaisseaux de l'oreille sont dilatés et gonflés de sang.

L'animal se couche, reste immobile, et on ne peut le faire bouger, même en l'effrayant ; de temps en temps, cependant, il remue spontanément, puis survient l'émission d'un flot de salive. Cet état dure environ une heure, puis les symptômes s'atténuent et tout rentre dans l'ordre.

Action sur la pression sanguine. — Sur la pression sanguine, l'action est faible, assez analogue à celle du pyra-

midon et de l'antipyrine ; la pression est légèrement augmentée ; dans aucun cas on ne peut en constater la diminution ; quant au sang, il ne subit aucun changement. Les animaux sacrifiés ne présentent jamais dans leurs vaisseaux les moindres traces d'altération, de dégénération ou d'hémorragies.

Action sur la nutrition. — Toutes les fois que l'on administre de l'*antipyrine* à un malade, la quantité d'urée, par rapport à l'azote total, va lui-même en s'abaissant, ce qui montre que le médicament a pour effet d'entraver les échanges. Le camphorate acide, au contraire, exerce une action excitante sur la nutrition et, contrairement à l'antipyrine, il augmente le rapport de l'urée à l'azote total.

Nous avons fait de nombreuses analyses d'urines, toujours nous avons noté cette augmentation. Par conséquent, la puissance d'oxydation intra-organique du camphorate acide de pyramidon doit être tenue en considération.

B. — Étude thérapeutique

L'acide camphorique a été sérieusement étudié ces dernières années ; son action serait réellement efficace pour diminuer et même supprimer les sueurs des phtisiques.

Il serait supérieur au sulfate d'atropine et n'en aurait pas les inconvénients.

Le pyramidon possède une action antithermique indiscutable, même à faibles doses ; mais il pousse aux sueurs.

Il semblait logique de combiner l'acide camphorique avec le pyramidon.

C'était produire d'un seul coup et avec un seul médicament un double effet : suppression des sueurs, abaissement de la température.

C'était en même temps rendre un immense service à ces pauvres phtisiques que la fièvre consume et que les sueurs affaiblissent ; c'était l'espoir pour eux, ou tout au moins un adoucissement à leurs maux.

Théoriquement, on se promettait ce beau résultat.

Les camphirates ont ils tenu leur promesse ?

Les auteurs qui ont entrepris l'étude de ces médicaments avant nous sont affirmatifs.

M. Bertherand a essayé le camphorate acide chez 24 tuberculeux atteints de manifestations fébriles et ayant d'abondantes sueurs. Pour M. Bertherand, le camphorate a réalisé ses promesses ; son pouvoir antipyrétique égale celui du pyramidon.

En ce qui concerne son action sur les sueurs, voici ses conclusions :

« Le camphorate de pyramidon exerce une action des plus manifestes sur les sueurs des phtisiques. Sous l'influence de petites doses variant de 30 à 60 centigr., données en deux fois, les sueurs disparaissent très rapidement, même chez les tuberculeux arrivés à une période avancée et après cessation de tout traitement; s'il arrive que la température remonte, il est presque exceptionnel de voir les sueurs réapparaître. »

On ne saurait être plus affirmatif.

M. Lançon (thèse de Lyon, 1901), à son tour, a étudié l'action des camphorates, ses essais ont porté sur 11 malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Voici ses conclusions :

1° « Les camphorates acides et neutres de pyramidon sont des antithermiques de premier ordre. D'une façon certaine, leur composition définie sous forme de sels, et, peut-être aussi, la présence dans ce sel de l'acide camphorique (sans

vouloir attribuer à cet acide, pris isolément, une action hypothermisante) renforcent leur puissance antithermique.

2° Leur pouvoir anhydrotique est médiocre, mais quoique très relatif, existe pourtant. »

Nos observations. — Nos observations ont porté sur huit malades ; trois qui habitaient avec leurs parents et appartenaient à des familles aisées. Auprès de ces derniers, nos essais ont été guidés par les médecins des malades, à qui nous adressons l'expression de notre reconnaissance Les cinq autres étaient hospitalisés dans les hôpitaux de Marseille.

a) Cinq ont été soulagés par le camphorate acide donné à la dose maximum de 0 gr. 20, deux fois par jour ; l'action antithermique était très nette, la température descendait avec rapidité et ces malades éprouvaient un bien-être réel.

L'action anhydrotique s'est manifestée très nettement ; les sueurs abondantes étaient supprimées, et les malades ne ressentaient qu'une légère moiteur.

Chez ces mêmes malades nous avons essayé des doses plus élevées, mais nous avons dû les abandonner immédiatement ; la chute de la température était trop grande ; nous l'avons vue descendre de 39°,8 à 36°,7 ; de plus les sueurs étaient augmentées.

b) Chez les trois derniers malades, l'action antithermique a été considérable, mais les sueurs étaient plus abondantes.

Nous avons dû cesser l'emploi du médicament.

c) Le camphorate neutre ne nous a donné que de mauvais résultats ; il surexcitait les malades et les faisait suer avec une abondance inaccoutumée.

Il est curieux de noter les modifications que subissent, après leur combinaison, deux corps qui jouissent, avant d'être combinés, de propriétés nettement définies.

L'acide camphorique est anhydrotique; pour obtenir un effet sérieux il faut l'administrer à la dose élevée de 2 à 4 gr. par jour.

Le pyramidon est antipyritique ; pour obtenir un bon effet antipyritique, il faut atteindre la dose de 0 gr. 50.

Or, que se passe-t-il lorsqu'on fait absorber le camphorate acide de pyramidon?

Chez certains malades son pouvoir anhydrotique est au moins décuplé; chez d'autres il est annihilé et même renversé.

Le pyramidon ne perd pas son pouvoir; au contraire il devient plus énergique ; à la dose de 0 gr. 10, combiné avec 0 gr. 10 d'acide camphorique, il produit un abaissement de température égal à celui que produit la dose élevée de 0 gr. 50 de pyramidon seul.

Que conclure? L'état du malade joue évidemment un grand rôle dans l'efficacité ou la non efficacité d'un médicament. C'est un facteur dont il faudrait avant tout connaître la véritable valeur.

En attendant une étude plus approfondie de la question; en présence des résultats contradictoires de nos expériences, nous pensons :

a) Que l'on doit essayer le camphorate acide de pyramidon.

b) Commencer toujours par une faible dose : 0 gr. 15.

c) A cette faible dose on obtient toujours un abaissement de la température.

d) Quant au sueurs, si elles ne sont pas supprimées chez tous les malades, elles ne sont que peu influencées.

OBSERVATION

L'observation qui suit a été prise sur une amie de la famille, avec l'autorisation et le bienveillant concours de son médecin, auquel nous sommes heureux d'offrir l'expression de notre reconnaissance

Mme M..., trente-deux ans.

Pas d'antécédents héréditaires. Sa mère, âgée de soixante-huit ans, vit encore ; elle est d'une vigueur remarquable, vive, alerte, on la croirait à peine âgée de cinquante ans. Son père, soixante-dix ans, jouit d'une excellente santé.

Jusqu'à trente ans, Mme M... a joui d'une bonne santé, mais a beaucoup voyagé, a habité les pays chauds.

Il y a deux ans, elle a commencé à tousser, à maigrir, a eu un crachement de sang, qui ne s'est plus reproduit depuis ce temps ; mais le mal a fait du progrès.

5 septembre 1903. — Nous la voyons pour la première fois. On constate à l'examen, amaigrissement notable, toux fréquente et voilée ; crachats épais, nummulaires, nageant dans le reste de l'expectoration visqueuse.

A la percussion et à la palpation. — En avant, les poumons présentent de la submatité sous la clavicule droite, où on trouve de l'exagération des vibrations. Sonorité dans la fosse sous-claviculaire gauche. En arrière, submatité dans les deux fosses sus-épineuses.

A l'auscultation. — En avant, obscurité du murmure vési-

culaire des deux côtés, mais plus marquée à droite. Du même côté, inspiration saccadée. Expiration prolongée à droite et à gauche.

En arrière. — Obscurité du murmure, particulièrement dans les deux fosses sus-épineuses. Respiration soufflante.

Les bases des poumons paraissent intactes.

Cœur. — La pointe bat dans le cinquième espace intercostal ; les bruits sont normaux.

Tube digestif. — Langue mauvaise ; peu d'appétit, appétit capricieux, pas de diarrhée.

État général. — Mauvais.

Chaque jour, à onze heure du matin, elle est prise de frisson, elle claque des dents, elle grelotte. Ce frisson dure pendant une heure et demie, puis la fièvre survient, fièvre qui persiste jusqu'à onze heures de la nuit, atteignant 40° dans la soirée.

Pendant cette longue période fébrile, elle sue abondamment ; son dégoût pour les aliments est profond, elle absorbe par force les bouillons et les mets qu'on lui prépare uniquement pour elle.

12 septembre 1904. — Traitement par le camphorate acide de pyramidon.

Elle nous supplie de lui trouver un remède qui lui coupe la fièvre et lui arrête les sueurs. Antipyrine, quinine (sulfate) à hautes doses, pyramidon, ont été essayés en vain.

Nous lui donnons quelques cachets de camphorate acide de pyramidon à 0 gr. 15.

Dès qu'elle sent apparaître le frisson, elle en prend un.

Résultats. — Le frisson ne dure qu'une demi-heure, au lieu d'une heure et demie, elle a froid, elle ne grelotte pas ; la

fièvre n'apparaît pas. Elle ne sue pas, mais elle sent une légère moiteur.

A sept heures du soir, la fièvre recommence, elle prend un deuxième cachet à 0,15; demi-heure après, le thermomètre marque 37°,4. Cet état se maintient jusqu'au lendemain onze heures; le corps légèrement en moiteur.

Cependant, à la fin de sa crise (ainsi que s'exprime la malade), il y eut une abondante sueur qui dura une demi-heure.

13, 14, 15, 16 septembre. — Le frisson apparaît à la même heure, mais il est moins intense, moins long; on dirait que l'action du médicament se continue.

17. — Nous l'engageons à prendre un cachet une heure avant le moment habituel où apparaît le frisson. Notre but est de voir s'il serait possible de supprimer ce frisson.

Le résultat est positif. La malade éprouva pendant quelques instants la sensation de froid, mais sans frisson, sans claquer des dents.

Cet action du camphorate se maintient ainsi pendant plusieurs jours.

25. — La malade est obligée de prendre toujours deux cachets par jour, un à 10 heures du matin, l'autre à 7 heures du soir.

Nous essayons alors une dose de camphorate de 0 gr. 30, dans le but d'obtenir une action plus prolongée. La malade n'eut ni frisson, ni fièvre, mais elle fut extrêmement agitée et fut prise d'une sueur très abondante.

Le lendemain elle revint à la dose de 0 gr. 15. Elle se traite comme les jours précédents.

25 octobre. — Nous lui conseillons de suspendre le médicament. Pendant cinq jours nous notons ce qui suit : le frisson revient à l'heure habituelle, mais moins intense; la tem-

pérature s'élève, mais alors qu'elle s'élevait auparavant à 40°, elle n'atteint maintenant que 39°, 39°,2, 39°,5;

Après cette épreuve la malade redemande ses cachets de camphorate acide.

Avant d'accéder à son désir, nous croyons bon d'essayer le sulfate de quinine; pendant deux jours, on lui en fait prendre 0 gr. 60 ; le résultat antipyrétique est nul ; bien plus la malade se plaint d'agitation, de bourdonnement d'oreilles.

Nous revenons au camphorate acide. La malade se trouve soulagée.

15 novembre. — Nous allons la revoir; les ravages pulmonaires ont progressé, l'amaigrissement est profond, la toux est plus quinteuse, les crachats plus abondants, plus purulents; le camphorate acide agit toujours comme antithermique, mais son action sur les sueurs n'est plus aussi énergique.

Nous lui faisons absorber un cachet de camphorate neutre de pyramidon, afin de voir si nous pourrions renouveler le bon effet du camphorate acide.

Le résultat fut très mauvais. La malade se montra très agitée; les sueurs furent très abondantes; elle comprit elle-même que nous avions changé le médicament.

La malade est revenue à l'emploi du camphorate acide, qu'elle a continué jusqu'au huitième jour avant sa mort, survenue le 24 décembre 1901.

RÉFLEXIONS

L'observation ci-dessus est très concluante. La malade, tout à la joie, nous a adressé une lettre de reconnaissance que nous conservons comme un doux souvenir d'une amie que nous aurions voulu pouvoir arracher à une mort aussi prématurée.

« J'ai grande confiance en votre remède car, la fièvre partie, je mange et cela me permet de reprendre des forces.

» Je ne sais comment vous témoigner ma reconnaissance pour le grand soulagement que vous m'avez apporté, car il faut vous dire que les sueurs nocturnes ont disparu en grande partie et que je ne ressens qu'un peu de moiteur ».

L'enseignement qui se dégage de cette observation est celui-ci :

Le camphorate neutre de pyramidon excite, augmente les sueurs.

Le camphorate acide, à la dose de 0 gr. 30, est mal supporté, il produit de l'hypothermie et ne diminue pas les sueurs. A la dose de 0 gram. 15, il diminue la durée et l'intensité du frisson.

Abaisse notablement la température et supprime les sueurs abondantes.

Son emploi, continué pendant près de quatre mois, a été constamment le même.

CONCLUSIONS

De l'étude qui précède nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° En se combinant avec le pyramidon, l'acide camphorique bibasique donne deux sels :

a) Camphorate acide de pyramidon.

b) Camphorate neutre de pyramidon.

2° Le camphorate neutre nous a donné de mauvais résultats. Il augmente considérablement les sueurs et surexcite les malades atteints de tuberculose pulmonaire.

3° Le camphorate acide est préférable, son action antithermique est considérable; elle est supérieure à celle du pyramidon lui-même, à doses plus faibles.

4° Ses propriétés antisudorifiques sont discutables.

a) A la dose de 0 gr. 15 à 0 gr. 20, il a supprimé les sueurs abondantes chez six de nos malades ; il les a augmentées chez deux autres ; de plus son action antithermique a été trop marquée chez certains malades.

b) A la dose de 0 gr. 15, sa double action a été meilleure ; il y a eu abaissement de température et diminution des sueurs.

5° Nous croyons donc que ce médicament ne doit pas être

rejeté complètement ; seulement il faut l'administrer avec prudence.

6° Au début, ne pas dépasser la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 15, en cachets.

BIBLIOGRAPHIE

Albert Robin. — Bulletin général de thérapeutique, 23 décembre 1901, page 890.

Bertherand. — Contribution à l'étude du pyramidon et de ses sels (Bulletin de la Société de thérapeutique, janvier 1901).

Capitan. — La Médecine moderne, 1900 p. 487.

Huchard. — Semaine médicale, 1897, N° 22.

Lançon. — De l'emploi du camphorate de pyramidon chez les phtisiques (Thèse, Lyon 1901).

Legendre. — Thèse de Paris 1897.

Lyonnet et Lançon. — Du camphorate de pyramidon et de son emploi chez les phtisiques (Lyon médical, 28 avril 1901).

Vu et approuvé :
Montpellier, le 5 février 1904.
Pour le Doyen,
L'Assesseur,
FORGUE.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 5 février 1904.
Pour le Recteur,
VIGIÉ.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !

SOME TIGHT
GUTTERS